

【 214 】

氏名	佐々木 勲
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与番号	博 乙 第 2718 号
学位授与の日付	平成 6 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文題目	口腔扁平上皮癌における基底膜の存在様式とカテプシンの発現に 関する免疫組織化学的研究
論文審査委員	教授 松村 智弘 教授 谷口 茂彦 教授 永井 教之

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

近年、癌細胞の浸潤と転移に細胞外基質が密接に関与し、特に上皮細胞と間質の境界部に存在する基底膜が重要な役割を果たすことが報告されてきている。癌細胞の浸潤、転移に際しては、この基底膜を破壊、穿通する必要がある、その際、種々の蛋白分解酵素が関与していることも明らかになりつつある。カテプシンはこれらの酵素の一つであり、悪性腫瘍組織中にもある種のカテプシンが発現し正常組織よりも高い活性を示すという報告もある。そこで本研究では、口腔扁平上皮癌の基底膜の変化およびカテプシンの発現に関して免疫組織化学的な検索を行い、それぞれ腫瘍進展度、リンパ節転移、組織学的悪性度との関係について、また基底線の変化とカテプシンの発現相互の関係について検討を加え、これらが治療指針あるいは予後判定の一因子になり得るか否かについて検討した。

【対象ならびに方法】

対象は、1982年4月の開設より1991年3月までの9年間に岡山大学歯学部附属病院第二口腔外科で治療を行った口腔扁平上皮癌患者のうち、生検および手術時の試料がが保存され評価可能であった新鮮一次症例101例である。

方法は、原発腫瘍の進展度では1987年UICCのT分類に従いT1～T4に分類し、リンパ節転移は病理組織学的に転移の確認された症例を転移陽性症例とした。生検および新鮮手術材料が得られた試料は、通法に従い10%中性緩衝液ホルマリン固定、パラフィン包埋後、3-4 μ mに薄切し病理組織学的検索ならびに免疫組織化学的検索に供した。病理組

組織学的検索においては、ヘマトキシリン・エオジン染色（H・E染色）を施した後、山本らの組織学的悪性度評価法に準じ、分化度、浸潤様式、核異型度、核分裂像、単核細胞浸潤について検索を行った。免疫組織化学的検索は、基底膜の変化に関してはその主な構成成分であるラミニン、Ⅳ型コラーゲンに対する抗体を用い、またカテプシンの検索には酵素活性部位の異なるカテプシンB、D、Gに対する抗体を用い、アビジン-ビオチン法（ABC法）にて行った。

【結果ならびに考察】

(1) ラミニン、Ⅳ型コラーゲンの免疫組織化学的所見

ラミニン、Ⅳ型コラーゲンは、癌細胞塊周囲の基底膜の存在部位に一致し、ほぼ同様の染色所見を呈し、基底膜の乱れ、消失の状態ならびにその範囲により基底膜の存在様式として1～4群に分類し得た。基底膜の存在様式と腫瘍進展度との間に明らかな関係は認められなかったが、リンパ節転移との関係では、基底膜が広範に乱れ、消失傾向が強くなるにつれてリンパ節転移は増加し、両者の間に統計学的有意差が認められた。また、基底膜の存在様式と組織学的悪性度との関係は、分化度、浸潤様式、核異型度においてこれらの組織学的悪性度が増すにつれて基底膜は広範に乱れ、消失傾向を認め、両者の間に統計学的有意差が認められた。以上の結果より、基底膜の存在様式は、扁平上皮癌における浸潤、リンパ節転移に関与し、予後判定の一因子となり治療方針決定の際の一助となり得ると考えられた。

(2) カテプシンB、D、Gの免疫組織化学的所見

カテプシンB、D、Gは共に癌細胞の細胞質に発現が認められ、カテプシンB、Gでは細胞質に比較的均一な陽性所見として、カテプシンDでは顆粒状の陽性所見として認められた。しかし、カテプシンGは、カテプシンB、Dに比べその染色性は弱い傾向にあった。また、カテプシンB、Dの陽性細胞の比率および陽性度に関しては、同一症例では同様の傾向にあったため、染色性のより著名であったカテプシンBの陽性細胞の比率および陽性度により分類を行ったところ、カテプシンBの発現型としてⅠ～Ⅲ型に分類し得た。カテプシンBの発現と腫瘍進展度との間には明らかな関係は認められなかったが、リンパ節転移との関係ではカテプシンBの発現が増すにつれてリンパ節転移が増加する傾向にあり、両者の間には統計学的有意差が認められた。また、カテプシンBの発現と組織学的悪性度との関連は、いずれの項目においても明らかな関係は認められなかった。さらに基底膜の存在様式とカテプシンBの発現との関係では、カテプシンBの発現が増すにつれて基底膜は広範に乱れ、消失する傾向にあり両者の間に統計学的有意差が認められた。以上の結果より、カテプシンBはカテプシンDと共に、扁平上皮癌における基底膜破壊に関与し、リンパ節転移の有無に影響を与えている可能性が示唆された。

【結論】

基底膜の存在様式は、扁平上皮癌における浸潤、リンパ節転移に関与し、また、カテプシンB、Dの発現は、リンパ節転移、基底膜破壊に関与し、それぞれ予後判定の一因子となり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、口腔扁平上皮癌における基底膜の存在様式ならびに蛋白分解酵素の一つであるカテプシンの発現に関して免疫組織化学的検索を行い、これらが治療指針あるいは予後判定の一因子になり得るか否かについて検討したものである。

基底膜の存在様式はラミニン、Ⅳ型コラーゲンの染色所見により1～4群に分類され、リンパ節転移、組織学的分化度、浸潤様式、核異型度との間に有意な関係を認めた。また、カテプシンBの発現型はリンパ節転移、基底膜の存在様式との間に有意な関係を認め、陽性細胞の比率および陽性度において同様の傾向を示したカテプシンDとともに基底膜の酵素的破壊に関与し、リンパ節転移の有無に影響を与えている可能性が示唆された。

これらの知見は、扁平上皮癌における基底膜の存在様式およびカテプシンB、Dの発現が、従来よりの組織学的悪性度評価法に加え、新たな治療指針あるいは予後判定の一因子となり得る事を示したもので臨床的に有意義な業績であり、本論文を博士（歯学）の学位論文として価値あるものと認めた。